1. Über Kondensation der Isatin-7-carbonsäure mit Phenylhydroxylamin

2. Einwirkung von Thionylchlorid auf Isatin-phenylhydroxylamin

Verkürzte Fassung der

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der hohen philosophischen Fakultät der Universität Basel

von

Gustav A. Guggenbühl
aus Basel

BASEL
Buchdruckerei Emil Birkhäuser & Cie.
1927

1. Über Kondensation der Isatin-7-carbonsäure mit Phenylhydroxylamin

2. Einwirkung von Thionylchlorid auf Isatin-phenylhydroxylamin

Verkürzte Fassung der

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der hohen philosophischen Fakultät der Universität Basel

von

Gustav A. Guggenbühl
aus Basel

BASEL
Buchdruckerei Emil Birkhäuser & Cie.
1927

Herrn *Gustav Guggenbühl* wurde von der mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung der philosophischen Fakultät der Universität Basel am 18. Dezember 1924 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 25. November 1924 genehmigten Inaugural-Dissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit kann eingesehen oder entliehen werden:

1. In der Anstalt für organische Chemie der Universität Basel;
2. In der Universitätsbibliothek in Basel;
3. In der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

Genehmigt von der mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung der philosophischen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. H. Rupe und Dr. Fr. Fichter.

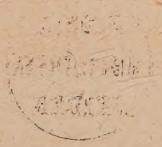
Basel, den 25. November 1924.

Prof. Dr. *F. Zschokke*
Dekan.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus Helvetica Chimica Acta, Volumen VIII, Fasciculus Quartus und Volumen X, Fasciculus Sextus.

DEM ANDENKEN MEINES LIEBEN VATERS
MEINER LIEBEN MUTTER
GEWIDMET

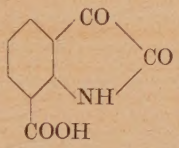


Das Phenylhydroxylamin-derivat der Isatin-7-carbonsäure

Rupe, Stoecklin und *Apotheker*[1]) untersuchten kürzlich die Kondensation des Isatins mit Phenylhydroxylamin.

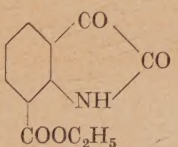
Das Ziel der vorliegenden Arbeit war: durch Kondensation von Isatin-7-carbonsäure mit Phenylhydroxylamin den Einfluss der Carboxylgruppe zu untersuchen.

Isatin-7-carbonsäure.



erhielten wir nach der Methode von *Sandmeyer*[2]) aus Anthranilsäure, Chloralhydrat und *Raschig*'scher Hydroxylaminlösung als gelbbraunes Krystallpulver vom Smp. 235°. Die Säure zeigt alle typischen Reaktionen des Isatins. Sie unterscheidet sich jedoch von ihm in ihrem Verhalten gegen Alkalien. Während Isatin in alkalischer Lösung zu farbloser Isatinsäure aufgespalten wird, löst sich Isatin-7-carbonsäure mit braungelber Farbe in Alkalien, und selbst beim längeren Erwärmen der alkalischen Lösung tritt nur leichte Aufhellung ein. In organischen Lösungsmitteln ist die Säure schwer löslich. In heisser, wässriger Kaliumacetatlösung ist sie leicht löslich unter Bildung eines Kaliumsalzes.

Isatin-7-carbonsäure-äthylester und -Methylester.



I

Isatin-7-carbonsäure lässt sich wie die isomere Isatin-4-carbonsäure[3]) nur schwer verestern. Das Verfahren von *E. Fischer*[4]) eignet sich sehr gut zur Darstellung grösserer Mengen von Ester. Man erhitzt mit Alkohol und ca. 2-proz. Schwefelsäure im Bombenrohr auf 120 bis 140°.

[1]) Diss. *Stoecklin*, Basel 1923, Helv. **7**, 557, (1924); *Rupe* und *Apotheker*, Helv. **9**, 1049 (1926).

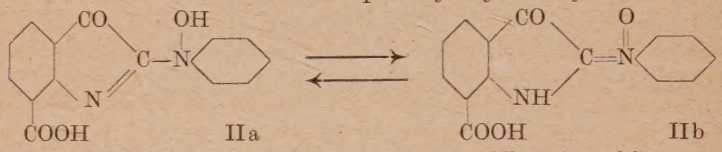
[2]) *Sandmeyer*, Helv. **2**, 234 (1919).

[3]) *Julius v. Braun* und *Georg Hahn*, B. **56**, 2343 (1923).

[4]) *Emil Fischer*, B. **28**, 3252 (1895).

Besonders ist noch hinzuweisen auf eine interessante Tatsache bei der Darstellung des Silbersalzes der Isatin-carbonsäure. Obwohl *Baeyer*[1]) beim Behandeln von Isatin mit Silbernitrat in neutraler Lösung das Silbersalz der Lactimform des Isatins erhielt, und bei darauffolgendem Behandeln mit Methyljodid den entsprechenden Äther, gelang uns auf diesem Wege nur die Veresterung der Carboxylgruppe.

Isatin-7-carbonsäure-phenylhydroxylamin.

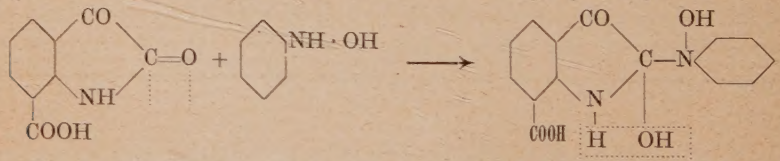


IIa IIb

Phenylhydroxylaminformel. Nitronformel [2])

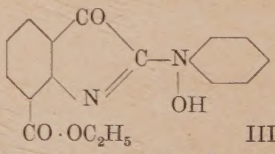
Die Kondensation berechneter Mengen von Isatin-7-carbonsäure und Phenylhydroxylamin geht sehr leicht vor sich. Das reinste Produkt erhielten wir bei der Verwendung von Alkohol als Kondensationsmittel.

Dass ein Zwischenprodukt entsteht, wird durch folgende Beobachtung wahrscheinlich. Versetzten wir Isatin-7-carbonsäure mit soviel Alkohol, dass auch in der Siedehitze nicht alles sich löste und gaben darauf die berechnete Menge Phenylhydroxylamin zu, so ging sofort alle Säure mit dunkelroter Farbe in Lösung. Beim weitern Erwärmen hellte sich die Lösung nach kurzer Zeit auf, wobei sich gelbe Nadeln ausschieden. Wahrscheinlich besteht das leider nicht isolierbare Zwischenprodukt[3]) aus einer Addition des Phenylhydroxylamins an die



Lactamform der Isatin-carbonsäure, aus diesem entsteht dann durch Wasserabspaltung das Isatin-7-carbonsäure-phenylhydroxylamin.

Isatin-7-carbonsäure-äthylester und -Methylester-phenylhydroxylamin.



III

entstehen auf dieselbe Weise und unter denselben Erscheinungen durch Kondensation der Ester mit Phenylhydroxylamin.

[1]) *Baeyer*, B. **15**, 2093 (1882).

[2]) Sehr wahrscheinlich muss den gefärbten Kondensationsprodukten die Nitronformel zuerteilt werden, weil sonst die Farblosigkeit der Reduktionsprodukte gar nicht zu erklären wäre. Helv. **7**, 558 (1924); *H. Rupe* und *G. Guggenbühl*, Helv. **8**, 358 (1925).

[3]) *H. Rupe* und *E. Stoecklin*, Helv. **7**, 557 (1924).

Alle drei Phenylhydroxylamin-Derivate geben keine Indopheninreaktion mehr, und sind in Alkali nur unter Spaltung löslich. Die Esterderivate sind in kalter, verdünnter Sodalösung unlöslich und werden dadurch erst beim Erwärmen oder langen Stehen aufgespalten.

Beim Erwärmen der Phenylhydroxylaminkörper mit verdünnter Natronlauge tritt sofort eine purpurrote Färbung auf, die bald wieder verschwindet. Bei der Spaltung von Isatin-7-carbonsäure-phenylhydroxylamin entstehen:

Isatin-7-carbonsäure und
Azoxybenzol.

Analog entstehen bei der Spaltung von Isatin-7-carbonsäuremethylester-phenylhydroxylamin:

Isatin-7-carbonsäure-methylester und
Azoxybenzol.

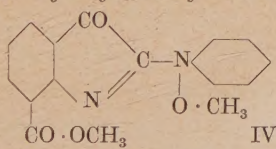
Die leichte Spaltbarkeit spricht dafür, dass die Körper in der Nitronformel reagieren, was dann nachher an einem andern Phenylhydroxylaminderivat gezeigt werden soll. Zu bemerken ist noch, dass bei der Spaltung mit Sodalösung keine intermediäre Rotfärbung eintritt, obwohl dieselben Spaltprodukte entstehen. Diese Spaltungen verlaufen völlig analog der des Isatin-phenylhydroxylamins[1]).

Auch durch längeres Erwärmen mit verdünnter Salzsäure lassen sich die Phenylhydroxylamin-Derivate aufspalten. Spaltprodukte sind: Isatin-7-carbonsäure und Anilin.

Die Bildung des Anilins ist wahrscheinlich durch eine Auto-Reduktion und Oxydation des Phenylhydroxylamins zu erklären.

Bei vorsichtiger Methylierung mit Dimethylsulfat treten zwei Methylgruppen ein, und es entsteht der

Methyläther des Isatin-7-carbonsäure-methylester-phenylhydroxylamins:



IV

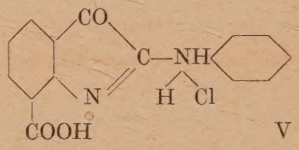
Im Gegensatz zu den andern Phenylhydroxylaminkörpern ist diese Verbindung in kalter Natronlauge unlöslich. Spaltung tritt erst bei längerem Erwärmen der alkalischen Lösung ein. Der Körper leitet sich folglich von der Phenylhydroxylaminformel ab.

Trotz wiederholter Versuche gelang es uns nie, ein Benzoylderivat des Isatin-7-carbonsäure-phenyhydroxylamins zu erhalten. Auch beim Bromieren erhielten wir entweder das Ausgangsmaterial unverändert zurück, oder braune Schmieren, aus denen nichts Einheitliches isoliert werden konnte, je nachdem wir mit berechneten Brommengen oder mit einem Bromüberschuss arbeiteten.

[1]) *Stoecklin*, Helv. **7**, 557 (1924).

Beim Erwärmen einer alkoholischen Lösung von Isatin-7-carbonsäure-phenylhydroxylamin mit Eisessig und Zinkstaub unter Luftabschluss tritt Entfärbung ein. Aus dem Filtrat fällt mit Wasser das Zinksalz des Isatin-7-carbonsäure-*α*-anilids $C_{30}H_{18}O_6N_4Zn$ aus.

Die Isatin-7-carbonsäure zeigt sich hier als relativ starke Säure, diese Zinksalzbildung steht ganz im Einklang mit der Löslichkeit der Säure in Kaliumacetatlösung. Aus dem Zinksalz lässt sich mit konz. Salzsäure das Chlorhydrat gewinnen.

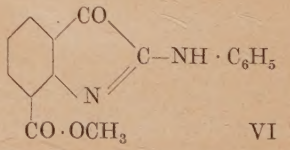


V

Dieser Körper zeigt ausgesprochen amphoteren Charakter. So lässt sich das Chlorhydrat in Soda lösen und durch Salzsäure wieder ausfällen.

Besonders wichtig ist, dass bei der Spaltung mit Natronlauge Isatin-7-carbonsäure und Anilin entstehen. Die gleiche Spaltung wird auch durch Ferrichlorid bewirkt. Die Annahme eines Anilides steht im Widerspruch zu dem von *Pummerer*[1]) beschriebenen Isatin-*α*-anilid, das in zwei isomeren, gefärbten Formen besteht. einer blauen Lactimform und einer gelbbraunen Lactamform. Das von uns dargestellte Lactimanilid ist jedoch farblos. Die Spaltprodukte mit Natronlauge sprechen aber dafür, dass hier ein Anilid vorliegt, es handelt sich also nicht etwa um ein Hydrierungsprodukt des Indolringes, so dass für die gefärbten Körper von *Pummerer* wohl eine andere Formulierung gesucht werden muss[2]).

Beim Reduzieren von Isatin-7-carbonsäure-methylester-phenylhydroxylamin erhielten wir direkt Isatin-7-carbonsäure-methylester-*α*-anilid resp. sein Chlorhydrat in weissen Krystallen.



VI

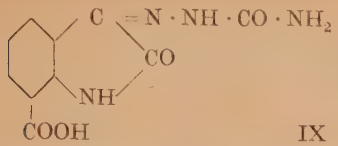
Ketoderivate der Isatin-7-carbonsäure.

Bei der Einwirkung von Ketoreagentien auf Isatin-7-carbonsäure entstehen schön gefärbte, gut krystallisierte Verbindungen, aber auch bei der Anwendung eines Überschusses von Semicarbazid, Hydroxylamin oder Phenylhydrazin tritt nur mit einer Ketogruppe Kondensation ein.

---

[1]) *Pummerer*, B. **42**, 4269 (1909); **43**, 1376 (1910); **44**, 338, 810 (1911).
[2]) *Rupe* und *Apotheker*, Helv. **9**, 1053 (1926).

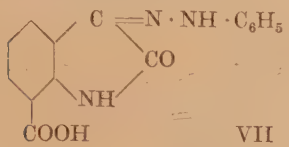
Mit Semicarbazid entsteht:



Isatin-7-carbonsäure-β-semicarbazon [1])

IX

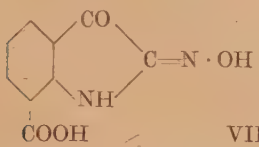
Mit Phenylhydrazin:



Isatin-7-carbonsäure-β-phenylhydrazon

VII

Mit Hydroxylamin:



Isatin-7-carbonsäure-α-oxim

VIII

Die Ketoderivate des Esters sind heller gefärbt als die der Säure. Auch hier wird nur mit einer Ketogruppe kondensiert.

Verdrängungsreaktionen.

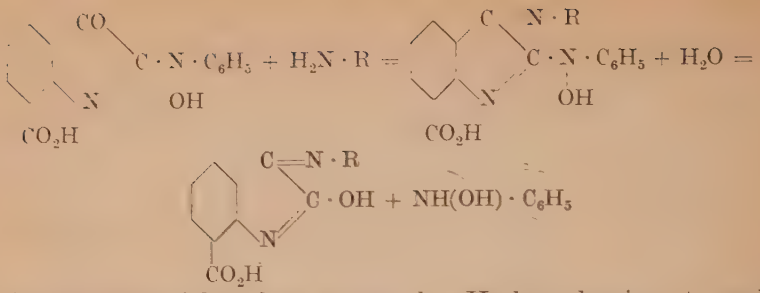
Behandelt man das Phenylhydroxylamin-derivat der Isatincarbonsäure mit Ketoreagentien, so erhält man, unter vollständiger Verdrängung des Phenylhydroxylaminrestes die Abkömmlinge der Isatincarbonsäure selbst. Die Verbindung verhält sich also genau so wie das Phenylhydroxylamin-derivat des Isatins und dessen Anilid[2]). Nur eine wichtige Ausnahme wurde hier gefunden: Semicarbazid vermag den Phenylhydroxylaminrest in dem Säurederivat nicht zu verdrängen, es reagiert in diesem Falle überhaupt nicht, im Gegensatz zu den eben erwähnten früheren Ergebnissen. Auch die Ester der Säure lassen sich mit Semicarbazid nicht umsetzen.

Was nun diese eigentümliche Verdrängungsreaktion betrifft, so nehmen wir an, dass zunächst die freie β-Ketogruppe des Isatinringes in Reaktion tritt und dass dadurch die Haftung des Phenylhydroxylamins (resp. des Nitrosobenzolrestes in der Nitronformel) so geschwächt wird, dass es durch Hydrolyse vollkommen abgespalten wird:

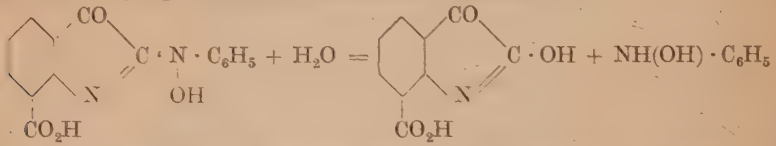
---

[1]) Die Konstitution dieser Körper wurde nicht besonders festgestellt, die hier gegebenen Formeln sind analog denjenigen, welche für die Derivate des Isatins selbst ermittelt worden sind.

[2]) Helv. **7**, 558 (1924); **9**, 1050 (1926).



Wir glauben nicht, dass zuerst der Hydroxylaminrest verdrängt wird und dann erst die β-Ketogruppe reagiert, weil sich ein derartiger Vorgang nur schwierig formulieren liesse, es wäre denn, dass man ihn als die Folge einer hydrolytischen Spaltung auffassen würde, so dass zuerst Isatin (resp. Isatincarbonsäure) entstände:



Aber da mit Phenylhydrazin und Hydroxylamin in neutraler oder schwach essigsaurer Lösung gearbeitet wurde, so ist kaum anzunehmen, dass dadurch schon jene Spaltung herbeigeführt wird. Weshalb in diesem einen Falle eine Verdrängung mit Semicarbazid nicht eintritt, dafür haben wir keine Erklärung.

Verdrängungsreaktionen an α-Aniliden.

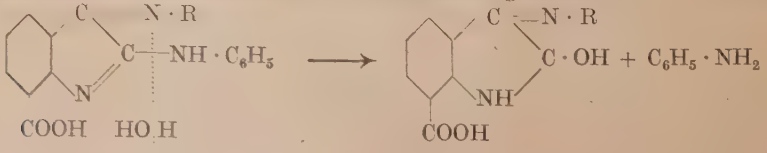
Auch mit den Reduktionsprodukten liessen sich analoge Verdrängungsreaktionen ausführen. Die Umsetzungen mit den Aniliden waren um so interessanter, als sich auch zeitlich die Reaktion verfolgen liess. Wurde nämlich zur farblosen Lösung des Anilids das Ketoreagens zugegeben, so trat allmählich ein Farbumschlag nach Gelb oder Orange ein.

Aus Isatin-7-carbonsäure-α-anilid und Hydroxylamin entstanden Isatincarbonsäure-α-oxim (und Anilin).

Mit Phenylhydrazin entstand Isatincarbonsäure-β-phenylhydrazon (und Anilin) und mit Semicarbazid: Isatincarbonsäure-β-semicarbazon (und Anilin).

Ebenso bildeten sich aus dem Methylester der Isatincarbonsäure unter Anilin-Verdrängung die entsprechenden Derivate.

Die Verdrängung dürfte hier wohl ebenso verlaufen wie bei den Phenylhydroxylaminkörpern, nur dass hier neben dem Ketoderivat der Isatincarbonsäure direkt Anilin entsteht, gemäss der Formulierung:



Besonders hervorzuheben ist, dass auch Semicarbazid und Isatincarbonsäure-anilid unter Verdrängung von Anilin reagieren.

Experimenteller Teil.

Isatin-7-carbonsäure-äthylester (Formel I).

7 gr Isatin-7-carbonsäure[1] wurden mit 40 gr abs. Äthylalkohol, der 2,5% konz. Schwefelsäure enthielt, zu einer Paste verrieben und in einem Bombenrohr eingeschmolzen. Da nur ein kleiner Teil der Säure gelöst wurde, erhitzte man, um alle Säure zur Reaktion zu bringen, 6 bis 8 Stunden im Schüttelofen auf 120 bis 135°. Nach dem Erkalten wurde der Rohrinhalt auf eiskalte Natriumbicarbonatlösung gegossen, wobei sich gelbbraune Flocken ausschieden, und die unveresterte Säure in Lösung ging. Durch Umkrystallisieren aus heissem Benzol erhält man rotgelbe Nädelchen vom Smp. 189—190°. In Alkohol, Chloroform leicht, in Äther, Benzol schwer, in Wasser unlöslich. **Ausbeute ca. 60%.**

0,2567 gr Subst. gaben 14,4 cm³ N_2 (12°, 746 mm)
$C_{11}H_9O_4N$ Ber. N 6,39%
Gef. „ 6,50%

Isatin-7-carbonsäure-methylester.

Dieser Ester wurde nach demselben Verfahren wie der Äthylester dargestellt. Um die Bildung von Dimethylester zu verhindern, wird das zugeschmolzene Rohr nur 4 Stunden auf 110 bis 120° erhitzt. Der Ester bildet gelbe Nadeln vom Smp. 192° und zeigt ähnliche Löslichkeitsverhältnisse wie der Äthylester. Ausbeute ca. 90%.

0,1987 gr Subst. gaben 11,9 cm³ N_2 (12°, 742 mm)
$C_{10}H_7O_4N$ Ber. N 6,83%
Gef. „ 6,90%

Isatin-7-carbonsäure-phenylhydroxylamin (Formel IIa und b).

10 gr Isatin-7-carbonsäure wurden auf dem Wasserbad in 100 cm³ 96-proz. Alkohol zum Sieden erhitzt. Nun wurde nach Zugabe von 6 gr Phenylhydroxylamin weiter erhitzt. Bald ist alles mit dunkelroter Farbe in Lösung gegangen, worauf sich in kurzer Zeit lange gelbrote Nadeln ausscheiden, und zwar in solcher Menge, dass der Inhalt des Kolbens zu einem Krystallbrei wird. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und aus Alkohol umkrystallisiert. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus heissem Alkohol erhält man gelbe, seidenglänzende Nadeln vom Zerspkt. 221,5°. In Benzol, Äther, Chloroform schwer, in Alkohol, Eisessig leicht, in Wasser, Benzin unlöslich.

0,2408 gr Subst. gaben 0,5645 gr CO_2 und 0,0777 gr H_2O
0,1572 gr Subst. gaben 14,0 cm³ N_2 (17°, 730 mm)
0,3084 gr Subst. gaben 26,88 cm³ N_2 (14°, 736 mm)
$C_{15}H_{10}O_4N_2$ Ber. C 63,81 H 3,57 N 9,92%
Gef. „ 63,81 „ 3,61 „ 9,87; 9,87%

[1]) *Sandmeyer*, Helv. **2**, 234 (1919).

Isatin-7-carbonsäure-äthylester-phenylhydroxylamin (Formel III).

8 gr Isatin-7-carbonsäure-äthylester wurden in 180 cm³ 96-proz. Alkohol unter Rückfluss erwärmt, wobei der Ester nicht vollkommen gelöst wird. Nachdem zur siedenden Lösung 5 gr Phenylhydroxylamin gegeben wurden, ging alles mit dunkelroter Farbe in Lösung. Beim Erkalten schieden sich gelbe Nadeln oder Blättchen aus, die, aus Alkohol umkrystallisiert, sich bei 176,5° zersetzten.

0,2958 gr Subst. gaben 23,4 cm³ N_2 (15,2°, 742 mm)
$C_{17}H_{14}O_4N_2$ Ber. N 9,03%
Gef. „ 8,99%

Isatin-7-carbonsäure-methylester-phenylhydroxylamin.

10 gr Isatin-7-carbonsäure-methylester wurden in 150 cm³ Alkohol erwärmt, sobald das Lösungsmittel siedete, wurden 7 gr Phenylhydroxylamin zugegeben, dabei wurde die anfänglich gelbe Lösung dunkler. Nach einstündigem Erhitzen schieden sich gelbrote Blättchen aus vom Zerspkt. 187,5°. In Alkohol, Eisessig leicht, in Äther schwer, in Wasser unlöslich.

0,3357 gr Subst. gaben 26,6 cm³ N_2 (10°, 750 mm)
$C_{16}H_{12}O_4N_2$ Ber. N 9,46%
Gef. „ 9,32%

Methyläther des Isatin-7-carbonsäure-methylester-phenylhydroxylamins (Formel IV).

5 gr Isatin-7-carbonsäure-phenylhydroxylamin wurden in 30 cm³ Dimethylsulfat gelöst, und im Verlauf von 24 Stunden langsam, unter öfterem Umschütteln, mit stark verdünnter Natronlauge versetzt, bis zur bleibenden alkalischen Reaktion. Der entstehende dunkelrote Niederschlag wurde abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert. Rote, gelbglänzende Blättchen vom Zerspkt. 181,5°.

0,2026 gr Subst. gaben 0,4879 gr CO_2 und 0,0846 gr H_2O
0,2418 gr Subst. gaben 19,25 cm³ N_2 (15°, 741,5 mm)
$C_{17}H_{14}O_4N_2$ Ber. C 65,78 H 4,55 N 9,03%
Gef. „ 65,70 „ 4,67 „ 9,05%

Isatin-7-carbonsäure-α-anilid-chlorhydrat (Formel V).

5 gr Isatin-7-carbonsäure-phenylhydroxylamin wurden in einem Literkolben mit 250 gr 96-proz. Alkohol und 10 cm³ Eisessig versetzt. Der Kolben war mit einem Zweihalsrohr versehen, durch den einen Hals führte ein in die Flüssigkeit tauchendes Glasrohr, durch welches Kohlendioxyd eingeleitet wurde, der andere Hals war mit einem Rückflusskühler verbunden. Nachdem die Apparatur mit Kohlendioxyd ausgespült war, wurde zum Sieden erhitzt, und in die siedende Lösung kleine Portionen Zinkstaub eingetragen bis das Reaktionsgemisch farblos wurde. Darauf wurde der Kohlendioxydstrom verstärkt und der Kolben mit laufendem Wasser gekühlt, die Lösung möglichst rasch

vom Zinkoxydschlamm abgesaugt und das Filtrat unter kräftigem Schütteln mit 700 cm³ Wasser versetzt, worauf sofort ein gelblichweisser, krystallinischer Niederschlag ausfiel, der sogleich abgesaugt und im Vakuumexsikkator getrocknet wurde. Der Körper ist in organischen Lösungsmitteln unlöslich, in Wasser äusserst schwer löslich, so dass er nicht umkrystallisiert werden konnte, besonders auch weil er sich in Lösung sofort oxydierte.

Eine Zinkbestimmung des Rohproduktes gab folgende Werte:

0,4144 gr Subst. im Tiegel geglüht gaben 0,0582 gr ZnO.

$C_{30}H_{18}O_6N_4Zn$ Ber. Zn 10,98%
Gef. „ 11,28%

Wurde das fein gepulverte Zinksalz mit wenig konz. Salzsäure verrieben, so entstand eine graubraune Schmiere, die spontan zu einem weissen Kuchen erstarrte, dieser wurde gepulvert, zur Entfernung des Zinkchlorids mit Wasser gewaschen und aus heisser konz. Salzsäure umkrystallisiert. Aus der erkalteten Lösung schieden sich beim Stehen über Nacht weisse, durchsichtige Blättchen aus vom Smp. 173°.

0,1639 gr Subst. gaben 13,35 cm³ N_2 (19°, 748 mm)
0,1184 gr Subst. gaben 0,0564 gr AgCl

$C_{15}H_{11}O_3N_2Cl$ Ber. N 9,26 Cl 11,72%
Gef. „ 9,16 „ 11,78%

Isatin-7-carbonsäure-methylester-α-anilid-chlorhydrat (Formel VI).

5 gr Isatin-7-carbonsäure-methylester-phenylhydroxylamin wurden in 250 cm³ Alkohol gelöst und nach der oben beschriebenen Weise reduziert. Mit Wasser fällt hier direkt die freie Base aus, die, da sie sehr unbeständig ist, sofort in das Chlorhydrat übergeführt wurde. Zu diesem Zwecke wurden 4 gr des gut getrockneten Reduktionsproduktes durch längeres Schütteln in ca. 1 Liter Äther gelöst, und in die kaltgesättigte Lösung trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet, worauf das Chlorhydrat als weisser, voluminöser Niederschlag ausfiel. Zerspkt. bei 141—142°. Aus Alkohol und einigen Tropfen Salzsäure erhält man weisse Nadeln. In Äther, Benzol und Wasser sehr schwer löslich.

0,1699 gr Subst. gaben 12,9 cm³ N_2 (11°, 736 mm)
0,1278 gr Subst. gaben 0,0580 gr AgCl

$C_{16}H_{12}O_3N_2Cl$ Ber. N 8,85 Cl 11,20%
Gef. „ 8,72 „ 11,23%

Oxydation von Isatin-7-carbonsäure-α-anilid.

Beim Versetzen einer alkoholischen Lösung von Isatin-7-carbonsäure-α-anilid-chlorhydrat mit Ferrichlorid entstand sofort eine dunkelrote Färbung. Nach mehrstündigem Schütteln wurde mit Salzsäure angesäuert und ausgeäthert. Das mitgelöste Ferrichlorid wurde durch häufiges Auswaschen mit Wasser entfernt, und aus der getrockneten ätherischen Lösung Isatin-7-carbonsäure vom Smp. 235° isoliert. Im alkalisch gemachten Filtrat wurde Anilin gefunden.

Isatin-7-carbonsäure-β-phenylhydrazon (Formel VII).

5 gr Isatin-7-carbonsäure wurden mit 3 gr Phenylhydrazin in alkoholischer Lösung 2 bis 3 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Aus der gelben Lösung schieden sich beim Erkalten feine, grünlichgelbe Nadeln aus, die sich, nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol, bei 267° zersetzten.

0,1489 gr Subst. gaben 19,5 cm³ N_2 (15°, 746 mm)
$C_{15}H_{11}O_3N_3$ Ber. N 14,95%
Gef. „ 14,97%

Isatin-7-carbonsäure-α-oxim (Formel VIII).

5 gr Isatin-7-carbonsäure wurden mit den entsprechenden Mengen Hydroxylamin-chlorhydrat und Kaliumacetat in 100 cm³ Alkohol kurze Zeit auf dem Wasserbad erwärmt. Nach drei- bis viertägigem Stehen schied sich das gelbe Kaliumsalz des Isatin-7-carbonsäure-α-oxims aus. Das abgenutschte Salz wurde mit verdünntem Alkohol gewaschen und in heissem Wasser gelöst. Aus der erkalteten Lösung schieden sich nach dem Ansäuern mit Salzsäure nach einigen Tagen dumpfgelbe Nadeln aus vom Zerspkt. 254°.

0,1140 gr Subst. gaben 13,4 cm³ N_2 (12°, 742 mm)
$C_9H_6O_4N_2$ Ber. N 13,59%
Gef. „ 13,55%

Isatin-7-carbonsäure-β-semicarbazon (Formel IX).

5 gr Isatin-7-carbonsäure, 3 gr Semicarbazid-chlorhydrat und 3 gr Kaliumacetat wurden in Alkohol gelöst und kurze Zeit auf dem Wasserbad erwärmt, worauf sich nach zwei Tagen leuchtend gelbe Blättchen ausschieden. Beim Auswaschen des Krystallbreis mit Wasser entstand ein stark wasserhaltiges Gel. Durch Umkrystallisieren aus Pyridin erhielt man Nadeln vom Zerspkt. 261°.

0,1184 gr Subst. gaben 22,75 cm³ N_2 (10°, 746 mm).
$C_{10}H_8O_4N_4$ Ber. N 22,58%
Gef. „ 22,47%

Isatin-7-carbonsäure-methylester-α-oxim.

In alkoholischer Lösung wurden erwärmt: 4 gr Isatin-7-carbonsäure-methylester mit 1,4 gr Hydroxylamin-chlorhydrat und ca. 2 gr Kaliumacetat. Nach kurzer Zeit begann aus der hellgelben Lösung die Ausscheidung eines fast weissen Krystallpulvers, das abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen wurde. Zerspkt. 228—229°. Schwer löslich in Alkohol, sehr schwer löslich in Wasser.

0,1602 gr Subst. gaben 17,35 cm³ N_2 (19°, 741 mm)
$C_{10}H_8O_4N_2$ Ber. N 12,73%
Gef. „ 12,63%

Isatin-7-carbonsäure-methylester-β-phenylhydrazon.

1,4 gr Isatin-7-carbonsäure-methylester wurden in alkoholischer Lösung mit der entsprechenden Menge Phenylhydrazin eine halbe

Stunde unter Rückfluss erwärmt. Bald schieden sich hellgelbe Nadeln aus, die, aus Alkohol umkrystallisiert, bei 202° schmolzen. Die verdünnte alkoholische Lösung zeigte schwach grünliche Fluoreszenz. In Natronlauge leicht, in Alkohol schwer, in Wasser fast unlöslich.

0,2068 gr Subst. gaben 25,4 cm³ N_2 (11°, 742 mm)

$C_{16}H_{13}O_3N_3$ Ber. N 14,24%

Gef. „ 14,22%

Verdrängungsreaktionen an Isatin-7-carbonsäure-phenylhydroxylamin.

a) Mit Phenylhydrazin. 5 gr Isatin-7-carbonsäure-phenylhydroxylamin und 2 gr Phenylhydrazin wurden in wässrig-alkoholischer Lösung 3 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Erkalten schieden sich grünlichgelbe Nadeln aus, die nach Umkrystallisieren aus Alkohol sich bei 267° zersetzten. Durch Mischschmelzpunkt wurde ihre Identität mit Isatin-7-carbonsäure-β-phenylhydrazon festgestellt. Im Filtrat konnte Anilin nachgewiesen werden.

b) Mit Hydroxylamin. Ebenso entstand, als mit Hydroxylamin-chlorhydrat und der berechneten Menge Kaliumacetat in alkoholischer Lösung erwärmt wurde, an Stelle des Oxims des Isatin-7-carbonsäure-phenylhydroxylamins das α-Oxim der Isatin-7-carbonsäure neben Anilin. Mischschmelzpunkt 254°.

Isatin-7-carbonsäure-phenylhydroxylamin und Semicarbazid.

Wurden 5 gr Isatin-7-carbonsäure-phenylhydroxylamin und entsprechende Mengen Kaliumacetat mit der berechneten Menge Semicarbazid-chlorhydrat in alkoholischer Lösung sich selbst überlassen, so trat keine Reaktion ein, denn durch Wasser wurde unverändertes Isatin-7-carbonsäure-phenylhydroxylamin ausgefällt. Auch beim stundenlangen Erwärmen der alkoholischen Lösung wurde kein Semicarbazon gebildet.

Verdrängungsreaktionen an Isatin-7-carbonsäure-methylester-phenylhydroxylamin.

a) Mit Hydroxylamin. Beim längeren Erwärmen von 3 gr Isatin-7-carbonsäure-methylester-phenylhydroxylamin mit 3 gr Hydroxylamin-chlorhydrat und 3 gr Kaliumacetat in alkoholischer Lösung schied sich beim Erkalten ein fast weisser Körper aus, vom Zerspkt. 228—229°, welcher durch Mischschmelzpunkt als identisch befunden wurde mit Isatin-7-carbonsäure-methylester-α-oxim. Im Filtrat war Anilin nachzuweisen.

b) Mit Phenylhydrazin. 2 gr Isatin-7-carbonsäure-methylester-phenylhydroxylamin wurden mit der entsprechenden Menge Phenylhydrazin in 100 cm³ Alkohol 2 Stunden erwärmt. Beim Erkalten krystallisierten gelbe Nadeln vom Smp. 202°, welche identisch waren mit Isatin-7-carbonsäure-methylester-β-phenylhydrazon. Im Filtrat fand sich Anilin.

Verdrängungsreaktionen an Isatin-7-carbonsäure-α-anilid.

a) Mit Phenylhydrazin. Wurden 3 gr Isatin-7-carbonsäure-α-anilid-chlorhydrat in alkoholischer Lösung erhitzt und mit der berechneten Menge Phenylhydrazin versetzt, so nahm die anfänglich blassrötliche Lösung sofort eine intensiv gelbe Färbung an. Nach einiger Zeit schieden sich gelbe Nadeln aus vom Zerspkt. 267°; der Körper verhielt sich genau (Mischschmelzpunkt) wie Isatin-7-carbonsäure-β-phenyl-hydrazon. Im Filtrat fand sich Anilin.

b) Mit Hydroxylamin-chlorhydrat. Beim längeren Erwärmen von 3 gr Isatin-7-carbonsäure-α-anilid-chlorhydrat mit den entsprechenden Mengen Hydroxylamin-chlorhydrat (1 Mol.) und Kaliumacetat (2 Mol.) in alkoholischer Lösung schied sich ein schmutziggelbes Krystallpulver aus. Durch Lösen in viel heissem Wasser und Ansäuern der erkalteten Lösung krystallisierten nach einigen Tagen gelbe Nädelchen vom Zerspkt. 254°, identisch mit Isatin-7-carbonsäure-α-oxim. Im eingeengten Filtrat liess sich Anilin nachweisen.

Alkalispaltung von Isatin-7-carbonsäure-phenylhydroxylamin.

5 gr Isatin-7-carbonsäure-phenylhydroxylamin wurden in 150 cm³ 10-proz. Natronlauge geschüttelt, dabei entstand sofort eine dunkelpurpurrote Färbung. Nach einiger Zeit ging alles mit schmutziggelber Farbe in Lösung und graue Flocken schieden sich aus. Während der ganzen Reaktionsdauer war ein starker Geruch nach Nitrosobenzol zu konstatieren, nach dreistündigem Erwärmen auf dem Wasserbad ein solcher nach Anilin. Die grauen Flocken erwiesen sich als Azoxybenzol vom Smp. 36° (ca. 1,2 gr). Beim Ansäuern des klaren, gelben Filtrats fiel Isatin-7-carbonsäure vom Smp. 235° aus (ca. 2,4 gr). Bei der Destillation mit Wasserdampf ging aus dem alkalisch gemachten Filtrat eine kleine Menge Anilin über.

Säurespaltung des Isatin-7-carbonsäure-phenylhydroxylamins.

5 gr Isatin-7-carbonsäure-phenylhydroxylamin wurden in 100 cm³ 10-proz. Salzsäure einige Stunden am Steigrohr erwärmt. Nach einer Stunde liess sich ein jodoformähnlicher Geruch wahrnehmen, und die überstehende Salzsäure wurde intensiv rot. Bald schieden sich graue Flocken von Anilinchlorhydrat aus. Aus der roten überstehenden Lösung und dem Bodensatz liess sich durch Umkrystallisieren aus Alkohol Isatin-7-carbonsäure vom Smp. 235° gewinnen.

Ein Übergang von Isatin zu einem Tetrahydro-chinazolin-Derivate.

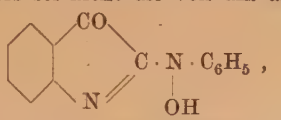
Die von *Rupe* und *Diehl*[1]) am Methylencampher-phenylhydroxylamin zuerst gemachte Beobachtung, dass diese Körper mit Thionylchlorid Stickstoff-Chloride geben, konnte in den meisten Fällen in der Folge bestätigt werden, so auch von *Stöcklin*[2]) beim Kondensationsprodukt von Isatin mit Phenylhydroxylamin[3]).

Indessen ist der von *Stöcklin* beschriebene schön gelbe Körper vom Smp. 179° nur einmal erhalten worden; bei der Wiederholung

[1]) *Rupe* und *Diehl*, Helv. **4**, 388 (1921); **5**, 906 (1922).

[2]) *Rupe* und *Stöcklin*, Helv. **7**, 562 (1924).

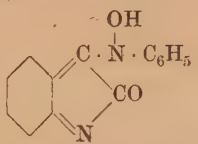
[3]) *Heller*, Z. angew. Ch. **37**, 1017 (1924), hat kürzlich die Meinung geäussert, die Konstitution dieses Körpers sei nicht die von uns angenommene



sondern die einer β-Verbindung.

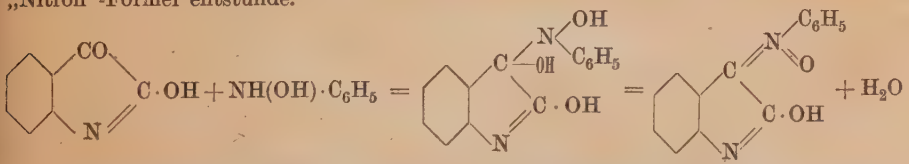
Dem gegenüber ist zu betonen, dass unsere Verbindung auch aus α-Isatinchlorid und Phenylhydroxylamin entsteht, und dieser Befund wurde von uns neuerdings nachgeprüft und als durchaus richtig erkannt. Ferner haben wir es hier mit einer typischen „Enol-Reaktion" zu tun, Phenylhydroxylamin kondensiert sich nur mit Körpern von der Formel $=C(R)\cdot OH$, und nicht mit wahren Ketonen.

Wäre die Substanz von *Rupe* und *Stöcklin* ein β-Derivat, so könnte ihr nur die Formel



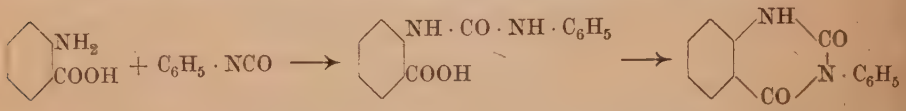
zuerteilt werden, was recht wenig wahrscheinlich ist. Vergl. *A. Hantzsch*, B. **58**, 685 (1925).

Einzig in Betracht zu ziehen wäre noch eine Anlagerung von Phenylhydroxylamin an die β-Ketogruppe, wobei dann unter Wasserabspaltung ein Körper von der „Nitron"-Formel entstünde.

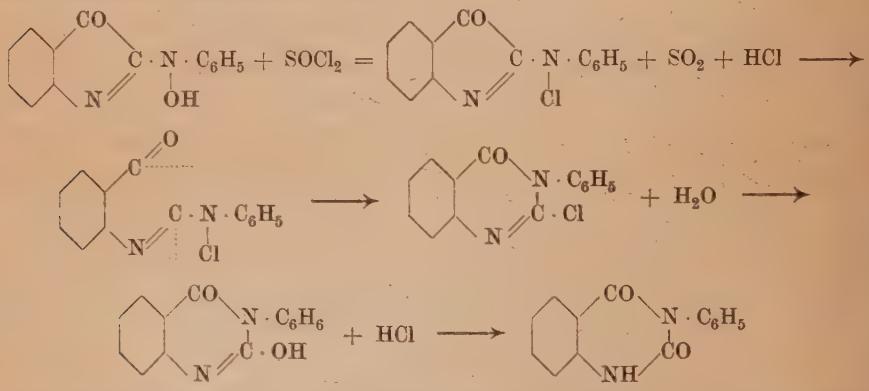


Eine solche Nitronformel ist recht wohl diskutierbar, wie in einer späteren Abhandlung gezeigt werden soll, dafür aber ist eine derartige Addition von uns nie beobachtet worden und ohne Analogie.

dieses Versuches erhielten wir, trotzdem wir die Arbeitsbedingungen vielfach veränderten, dies N-Chlorid nicht mehr, sondern es entstand, neben Isatin und Harzen, ein ganz anderer Körper, der weiss und in Alkalien leicht löslich war mit starker Fluorescenz. Diese Verbindung ist das schon vor längerer Zeit von *Busch*[1]) und von *Paal*[2]) beschriebene 3-Phenyl-diketo-tetrahydro-chinazolin, welches diese Forscher aus Anthranilsäure und Phenylisocyanat dargestellt haben:



Der Übergang des Isatin-phenylhydroxylamines in dieses Chinazolin, unter dem Einflusse von Thionylchlorid und Wasser, bedeutet eine Öffnung des Indol-Fünfringes des Isatins und darauf folgend einen Schluss zu einem Sechsringe, wie sich dies ganz ungezwungen nach der Gleichung wiedergeben lässt:



Das als Zwischenprodukt entstehende Chlorderivat des Chinoxalins (seiner Enolform) liess sich nicht isolieren, unter der Einwirkung des Wassers wurde das Chlor herausgenommen.

Experimentelles.

10 gr ganz reines, trockenes Isatin-phenyl-hydroxylamin werden in einem Literkolben mit wenig absolutem Äther angefeuchtet und sodann mit 40—50 gr frisch destilliertem Thionylchlorid versetzt, der Kolben wird darauf sogleich mit einem Calciumchloridrohr verschlossen. Nach wenigen Augenblicken tritt, unter Entwicklung von Chlorwasserstoff und Schwefeldioxyd, eine stürmische Reaktion ein, die oft so heftig sein kann, dass das dunkelrote Reaktionsprodukt bis in den Kolbenhals hinaufgeschleudert wird. Man lässt dann noch einige Stunden stehen und giesst den erkalteten Kolbeninhalt auf zerstossenes

[1]) *Busch*, B. **25**, 2853 (1892).
[2]) *Paal* und *Weil*, B. **27**, 34, 977 (1894).

Eis. Das Reaktionsprodukt fällt in graubraunen Flocken aus, wird abgesogen und mit Wasser ausgewaschen; das farblose Filtrat enthält kleine Mengen von Anilin. Die im Vakuumexsiccator getrocknete, fein pulverisierte Substanz muss zunächst drei bis viermal mit Wasser ausgekocht werden, bis dieses sich nicht mehr färbt, wodurch 2—3 gr Isatin entfernt werden, die sich aus dem rotgelben Filtrate mit Äther extrahieren lassen. Der getrocknete Rückstand wird aus kochendem Alkohol unter Zusatz von etwas Tierkohle mehrmals umkrystallisiert. Man erhält weisse Krystallnadeln vom Smp. 272°.

0,1909 gr Subst. gaben 19,5 cm³ N_2 (12°, 736 mm)
0,1040 gr Subst. gaben 10,7 cm³ N_2 (12°, 736 mm)
$C_{14}H_{10}O_2N_2$ Ber. N 11,76% Gef. N 11,68; 11,76%

Molekulargewichts-bestimmung (in Campher nach *Rast*)
0,0069 gr Subst. in 0,1391 gr Campher, $\Delta = 8{,}4°$
0,0118 gr Subst. in 0,3237 gr Campher, $\Delta = 6{,}0°$
$C_{14}H_{10}O_2N_2$ Ber. Mol.-Gew. 238,1 Gef. Mol.-Gew. 236,2; 243,0

Der Körper zeigt alle charakteristischen Eigenschaften des von *Busch* und *Paal* beschriebenen Phenyl-diketo-tetrahydro-chinazolins, besonders auch die schöne, intensiv blau-violette Fluorescenz seiner Lösungen in Alkalilaugen. Um ganz sicher zu gehen, stellten wir die Verbindung nach den Angaben dieser Autoren dar, und konnten vollständige Übereinstimmung mit dem Körper aus Isatin-phenylhydroxylamin feststellen.

VITA.

Ich, *Gustav A. Guggenbühl*, Sohn des Gustav Guggenbühl sel. und der Emma geb. Gentsch, wurde am 7. August 1899 in meinem Heimatorte Basel geboren. Ich besuchte die Freie evangelische Volksschule, die untere und obere Realschule, wo ich im Herbst 1918 die Maturität bestand. Im Wintersemester 1918/19 immatrikulierte ich mich an der Universität Basel. Mein Hauptstudium galt der Chemie. Im Wintersemester 1920/21 arbeitete ich im Laboratorium Basel des Elektrizitätswerkes Lonza. Ende Sommersemester 1921 bestand ich das Vorexamen in anorganischer und physikalischer Chemie, worauf ich ein Semester im organischen Laboratorium arbeitete. Im Sommersemester 1922 war ich in Leipzig immatrikuliert, und arbeitete im Laboratorium für angewandte Chemie. Ende Sommersemester 1922 bestand ich in Leipzig das chemische Verbandsexamen, worauf ich nach Basel zurückkehrte. Auf Anregung meines verehrten Lehrers Herrn Prof. Dr. H. Rupe begann ich im Wintersemester 1922/23 die vorliegende Arbeit, die ich im Sommersemester 1924 beendigte. Es sei mir gestattet, auch an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. H. Rupe zu danken für seine wertvollen Ratschläge, die er mir während der Ausarbeitung meiner Dissertation gab.

Während meiner Basler Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Praktika der Herren Professoren: Bernoulli, Faust, Fichter, Hagenbach, Landmann, Pfuhl, Ruggli, Rupe, Veillon, Senn, Weiss und Zickendraht.

In Leipzig hörte und arbeitete ich bei den Herren Professoren: Heller, Rassow, Ruhland, Paal und Wo. Ostwald.

Allen diesen Herren spreche ich ebenfalls meinen besten Dank aus.